

# ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ КАРКАСНЫХ МОНОТЕРПЕНОВ

О.И. Яровая<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН  
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет  
630090 Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова 2, ooo@nioch.nsc.ru

Природные соединения сыграли и продолжают играть выдающуюся роль в создании новых лекарств и развитии фармацевтической промышленности во всем мире. Использование природных структурных блоков в синтезе биологически активных агентов – одно из самых популярных направлений современной химии природных соединений. Нами показано, что соединения, имеющие в своём осто́ве одну или две иминогруппы и фрагмент камфоры, проявляют выраженную активность против вирусов гриппа А [1, 2]. В рамках выявления соединения лидера, была синтезирована библиотека производных на основе природной (+)-камфоры, проведено исследование связи структура-активность [3]. Наиболее перспективное соединение, названное нами Камфецин, проявляет широкий спектр активности против вирусов гриппа, действуя на ранней стадии вирусной репликации [4]. Разработаны и валидированы методики количествен-

ного определения агента в биологических средах [5], проведено глубокое изучение механизма противовирусного действия.

Использование в качестве исходного соединения природного бициклического спирта (–)-борнеола позволило синтезировать библиотеку сложноэфирных производных, содержащих насыщенных N-гетероциклические фрагменты в своих осто́вах. Указанные производные, наряду с выраженной активностью против вирусов гриппа [6], проявляют высокую активность в отношении вируса оспы и вируса Марбург [7].

Нами проведено подробное изучение связи синтезированных агентов с проявляемой активностью, выявлены ключевые фармакофорные группы.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках проекта № 18-03-00271 А.

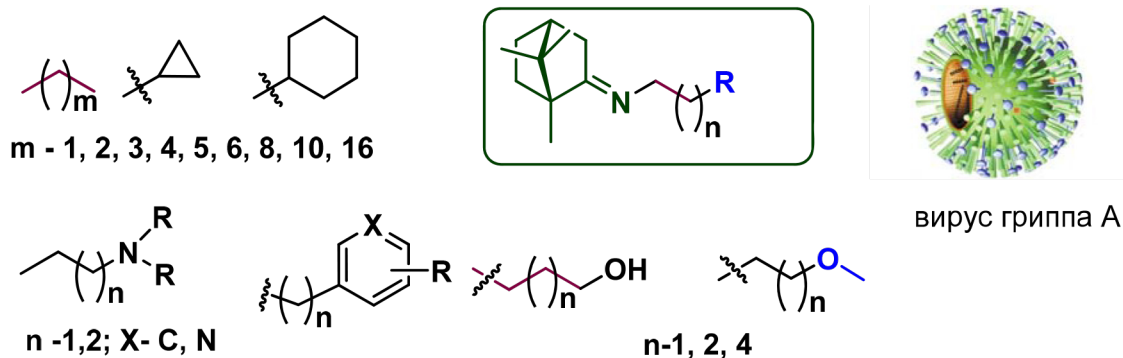


Рис. 1.

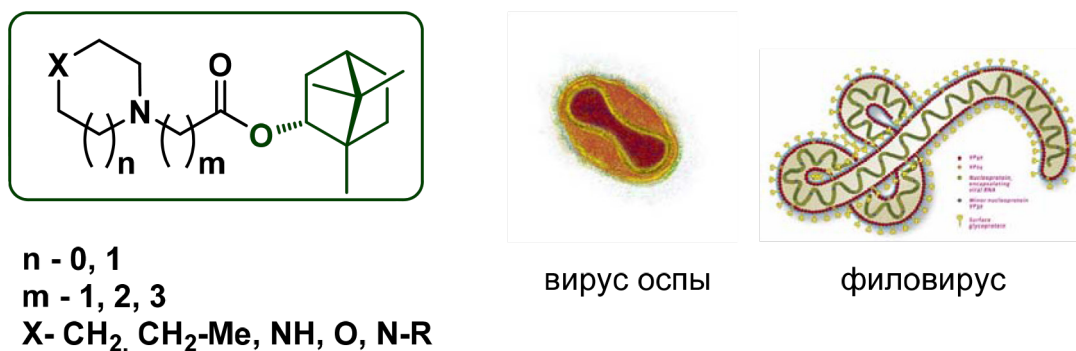


Рис. 2.

## Список литературы

1. Sokolova A.S., Yarovaya, O.I. Shernyukov, A.V. Pokrovsky, M.A. Pokrovsky, A.G. Lavrinenko, V.A. Zarubaev, V.V. Tretiak, T.S. Anfimov, P.M. Kiselev, O.I. Beklemishev, A.B. Salakhutdinov N.F. *Bioorg. Med. Chem.*, 2013.– 21.– 6690.
2. Sokolova A.S., Yarovaya, O.I. Korchagina, D.V. Zarubaev, V.V. Tretiak, T.S. Anfimov, P.M. Kiselev, O.I. Salakhutdinov N.F. *Bioorg. Med. Chem.*, 2014.– 22.– 2141.
3. Sokolova A.S.; Yarovaya O.I.; Shernyukov A.V.; Gatilov Yu.V.; Razumova Yu.V.; Zarubaev V.V.; Tretiak T.S.; Pokrovsky A.G.; Kiselev O.I.; Salakhutdinov N.F. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015.– 105.– 263.
4. Zarubaev V.V., Garshina A.V., Tretiak T.S., Fedorova V.F., Shtro A.A., Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Antivir Res.*, 2015.– 120.– 126.
5. Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Ankov S.V., Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *J. of Chromatography B*, 2016.– 1036–1037, 136–141.
6. A.S. Sokolova, O.I. Yarovaya, M.D. Semenova, A.A. Shtro, I.R. Orshanskaya, V.V. Zarubaev, N.F. Salakhutdinov *Med. Chem. Commun.*, 2017.– 8(5).– 960–963.
7. A. Kononova, A. Sokolova, S. Cheresiz, O. Yarovaya, R. Nikitina, A. Chepurinov, A.G. Pokrovsky, N. Salakhutdinov *Med. Chem. Commun.*, 2017.– 8.– №12.– P.2233–2237.

## СИНТЕЗ ТИМИН СОДЕРЖАЩИЕ МОНОМЕРА ПНК НА ОСНОВЕ ГЛИЦИНА

А.С. Абдельбаки<sup>1,2</sup>, И.А. Прохоров<sup>1</sup>, В.И. Швец<sup>1</sup>, Ю.Г. Кириллова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Московский технологический университет  
119571, Россия, Москва

<sup>2</sup>Университет Фаюма  
63514, Египет, Фаюм, ahmed.abdelbaki@yandex.ru

Пептидно-нуклеиновые кислоты (ПНК) [1] являются миметиками ДНК, которые в отличие от них не содержат ни фосфатных, ни углеводных компонентов, состоящий из N-2-аминоэтил-глициновых единиц (aeg-ПНК). Гетероциклические нуклеиновые основания пуринового и пиримидинового рядов связаны с остовом карбоксиметильным линкером. «Классические» ПНК содержат природные нуклеиновые основания и поэтому способны к связыванию с комплементарными последовательностями ДНК (РНК) через классические Уотсон-Криковские взаимодействия оснований с высоким родством и высокой специфичностью последовательности для диагностики и регуляции генов [2]. Aeg-ПНК являются биологически и химически устойчивыми по сравнению с другими аналогами нуклеиновой кислоты. Их выдающиеся гибридационные свойства, наряду с высокой химической и биологической стабильностью, привлекли внимание многих областей науки, включая биоорганическую химию, открытие лекарств, молекулярную биологию, генетическую диагностику, пребиотическую эволюцию, а также материаловедение [3].

Основная задача нашего исследования за-

ключалась в оптимизации методов получения ахиральный мономера ПНК на основе глицина и наработке их в препаративных количествах, достаточных для проведения дальнейшей олигомеризации на твердой фазе.

Нами был проведен синтез мономера «классических» ПНК на основе глицина (схема 1). Гидрохлорид метилового эфира глицина 2 был получен из глицина 1 действием тионилхлорида в метаноле, взаимодействие 2 с (третбутилокси) пирокарбонатом в присутствии гидрокарбоната натрия приводило к образованию Вос-защитного метилового эфира глицина 3. Реакцией последнего с 2-нитробензолсульфонил хлоридом в присутствии триэтиламина получали Ns-производное метилового эфира глицина 4. Вос-этаноламин 5 получали восстановлением 3 действием  $\text{LiAlH}_4$  в ТГФ. Реакция Мицунобу между спиртовой компонентой 5 и Ns-производным глицина 4 («кислотная» компонента) приводила к образованию полностью защищенного псевдопептида 6. Тиолизом псевдопептида 6 получали вторичный амин 7. Ацилирование амина 7 бромацетилбромидом в присутствии триэтиламина давало бромацетамидное производное 8. Последующее алкилирование тимина бромацетамидным